Über den Nachweis von Schlafmittelvergiftungen unter besonderer Berücksichtigung des Thermomikro-Abtrenn-Transfer- und Aufgabeverfahrens.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Gunter Karschuck

Saarbrücken

1974

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Wagner

Über den Nachweis von Schlafmittelvergiftungen unter besonderer Berücksichtigung des Thermomikro-Abtrenn-Transfer- und Aufgabeverfahrens.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

Gunter Karschuck

geb. am 13. 8. 1943 in Prag

Dekan: Professor Dr. med. G. A. Jutzler

Referenten: Professor Dr. med. H. J. Wagner
Professor Dr. med. K. Pfleger

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 7.06.1974

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	2
Hauptteil	4
A) Prinzip des TAS-Verfahrens	4
B) Untersuchung von Einzelsubstanzen mit dem TAS-Verfahren	6
1. Barbital	10
2. Pentobarbital	12
3. Hexobarbital	14
4. Phenobarbital	16
5. Cyclopentobarbital	18
6. Pyrithyldion	20
7. Methyprylon	22
8. Glutethimid	24
9. Carbromal	26
C) Tierversuche	28
D) Untersuchung von Vergiftungen bei Menschen mit Hilfe des TAS-Verfahrens und anschließender DC	39
E) Diskussion	44
F) Zusammenfassung	48
G) Literaturverzeichnis	49

EINLEITUNG

Die Zahl der Schlafmittelvergiftungen ist in den modernen Industriestaaten während der letzten Jahrzehnte stark angestiegen, z.B. BROOKE, GLATT, 1965 (4); FREY et al 1959 (10);, REUTER, 1961 (38); RICHMAN, ORLAW, 1965 (39).

Eine tabellarische Aufstellung von BARCKOW et al., 1969 (2) aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin veranschaulicht diese Tatsachen.

	Gesamtpatientenzahl pro Jahr	Schlafmittelvergiftungen pro Jahr
1960	9568	217
1961	12458	284
1962	12050	363
1963	12549	410
1964	12504	546
1965	17782	538
1966	13528	646
1967	14845	802

In 50 % aller Vergiftungsfälle wurden barbiturathaltige Medikamente benutzt.

Vor allem für die Rechtsmedizin ist es deshalb erforderlich, über eine wenig zeitraubende, leicht zu handhabende Methode zur Identifikation eines Schlafmittels zu verfügen.

STAHL entwickelte 1968 ein neues Verfahren, das Thermomikro-Abtrenn- und Aufgabeverfahren von Substanzen nach STAHL (42). Bei Drogenuntersuchungen verkürzt es die Extraktionszeit und erlaubt ein annähernd quantitatives Abtrennen verdampfbarer Inhaltsstoffe aus organischem Material.

Das Mitherauslösen von Begleitstoffen oder zumindest von solchen, die später die Chromatographie und insbesondere die Identifikation stören, wird vermindert.

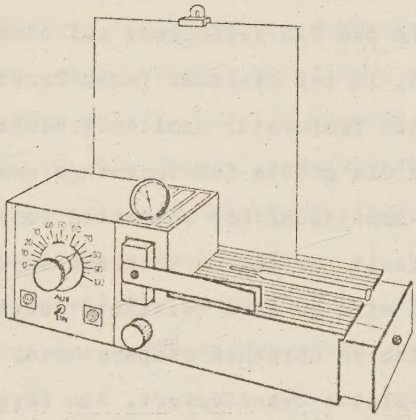
Weiterhin erspart das TAS-Verfahren Destillationen, Ausschüttelvorgänge und weitere Zwischenreinigungen, weil jetzt die interessierenden Substanzen direkt aus der Droge auf den Startpunkt gegeben werden. Als weiteren erheblichen Vorteil muß die geringe Menge an Untersuchungsmaterial (ca. 10 - 500 mg), das für das TAS-Verfahren benötigt wird, bewertet werden.

Der TAS-Ofen soll in dieser Arbeit auf seine Verwendbarkeit bei forensischen Fragestellungen zum Nachweis von Barbiturat- oder anderen Schlafmittelvergiftungen geprüft werden. Dabei ist es notwendig, zu untersuchen, ob der Transfer der Arzneimittel ohne Zersetzung auf eine DC-Platte mittels des TAS-Verfahrens möglich ist.
Es wurden aus der Reihe der Schlafmittel für die oben genannte Fragestellung folgende Substanzen ausgewählt:
Barbital, Phenobarbital, Pentobarbital, Hexobarbital, Cyclopal, Glutethimid, Methyprylon, Pyrithyldion, Carbromal.

PRINZIP DES TAS-VERFAHRENS:

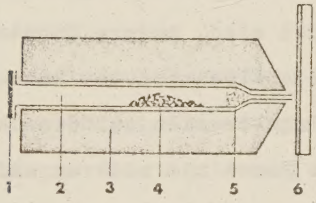
In Abhängigkeit von dem zu erwartenden Gehalt an transferierbaren Inhaltsstoffen werden zwischen 10 - 500 mg des zu untersuchenden organischen Materials in eine Spezialglaspatrone gegeben, deren eines Ende zu einer Kapillare verjüngt ist. Die Glaspatrone wird am nicht verjüngten Ende mit einer Halte- und Dichtungsklammer (HD-Clip) verschlossen. Dann wird sie in den auf eine bestimmte Temperatur erhitzten TAS-Ofen (Abbildung 1 und 2) eingeschoben.
Ca. 1 mm vor der Kapillarspitze ist eine DC-Platte in einer Führungsschiene gehaltert. Die flüchtigen Substanzen treten nun durch die kleine Öffnung am verjüngten Ende der Patrone als Dampfstrahl aus. Der Aufdampfvorgang beträgt 30 bis 90 Sekunden. Nach dieser Zeit sind die flüchtigen Substanzen als Startpunkt auf die DC-Platte kondensiert. Jetzt wird die Patrone aus dem Heizblock genommen. Die DC-Platte kann in der Führungsschiene bis zum folgenden Startpunkt weitergeschoben werden, und die nächste Patrone in den Ofen gesteckt werden. Der TAS-Ofen kann je nach Siede und Sublimationspunkt des Untersuchungsmaterials bis über 300 °C.eingestellt werden.

Abb. 1:



TAS-Ofen mit eingesteckter TAS-Patrone, im Hintergrund die DC-Auffangschicht.

Abb. 2:



Längsschnitt durch einen TAS-Ofenblock mit davor gehalterter DC-Platte. 1 Siliconabdichtung; 2 Glaspatrone; 3 Heizblock; 4 Probe; 5 Glaswolle; 6 DC-Schicht.

UNTERSUCHUNG DER EINZELNEN REINSUBSTANZEN MIT DEM TAS-VERFAHREN:

Zunächst wird geprüft, ob die zu untersuchenden Substanzen unzersetzt mit Hilfe des TAS-Verfahrens auf eine DC-Platte transferierbar sind. In der gleichen Versuchsreihe soll die zum Transfer optimale Temperatur ermittelt werden, d. h., die Temperatur, bei der die größte Substanzmenge unzersetzt transferiert wird. Nach Ermittlung der optimalen Temperatur soll die günstigste Aufdampfzeit für die zu untersuchenden Substanzen gefunden werden. Dazu wird je eine bestimmte Substanzmenge (50 mg) bei den im TAS-Verfahren üblichen Temperaturen, 250 °C, 275 °C, 300 °C, auf die DC-Platte transferiert. Zum Vergleich werden neben diesen drei Startpunkten auf der gleichen Startlinie 10, 20, 30, 40 und 50 µg in Lösung aufgetragen und in einem geeigneten Fließmittel entwickelt. Nach Detektion der Substanzzonen vergleicht man die Zonen der Chromatogramme, die durch TAS-Auftragung erhalten worden sind, mit denen der mitchromatographierten Reinsubstanzen. Sind bei den Chromatogrammen, die durch TAS-Auftragungen erhalten worden sind, andere Substanzzonen zu erkennen, als die der Vergleichslösungen, so kann man auf teilweise Zersetzung schließen. Ergeben sich auf den Chromatogrammen mittels des TAS-Verfahrens Zonen mit anderen hRf-Werten, als bei denen der Vergleichslösungen, so kann man eine vollständige Zersetzung annehmen.

Diese Substanzen sind zum TAS-Transfer nicht geeignet. Es sei denn, die Pyrolyseprodukte sind eindeutig zu identifizieren. Weiterhin kann man aus der Größe und Farbintensität der durch das TAS-Verfahren resultierenden Substanzen im Vergleich mit den Zonen der mitchromatographierten verschiedenen Substanzmengen (10, 20, 30, 40, 50 µg) ungefähr abschätzen, bei welcher der drei gewählten Temperaturen die größte Substanzmenge und wieviel transferiert wurde.
Die auf diese Weise ermittelte günstigste Temperatur und Auftragezeit wird bei den späteren Organuntersuchungen angewendet.

VERSUCHSBESCHREIBUNG:

Zunächst werden 1prozentige Lösungen der zu untersuchenden Substanzen hergestellt. Dann werden für die verschiedenen Temperaturen der TAS-Auftragungen je eine Aluminiumkartusche mit einem Körnchen wasserdampfgesättigten Molekularsieb (Ø 3 bis 5 mm, 40 bis 50 mg) als Treibmittel gefüllt. Darauf wird ein Glaswattebausch gegeben (20 bis 30 mg). Auf diesen Glaswattebausch pipettiert man mit einer Mikropipette 5 µl der 1prozentigen Substanzlösung auf entsprechend einer Substanzmenge von 50 µg. Die auf diese Weise präparierte Aluminiumkartusche wird nun in einer TAS-Patrone in den TAS-Ofen bei 250 °C 90 Sekunden lang gebracht. Nach Verschieben der DC-Platte um ca. 1,5 cm nach links wird die 2. Kartusche 90 Sekunden lang bei 275 °C in den TAS-Ofen gesteckt. Der gleiche Vorgang wird bei 300° C wiederholt.

Nach Feststellung der für das TAS-Verfahren optimalen Temperatur wird auf ähnliche Weise der Einfluß der Verweildauer der gefüllten Glaspatrone im TAS-Ofen auf die transferierte Substanzmenge geprüft. 50 µg der Substanzmenge (als 5 µl einer 1prozentigen Lösung) werden im TAS-Verfahren transferiert. Dabei wird die DC-Platte nach je 30 Sekunden um 1,5 cm nach links auf einen neuen Startpunkt verschoben. Nach dem Chromatographievorgang kann dann die Zeit ermittelt werden, in der die gesamte transferierbare Substanz auf den Startpunkt der DC-Platte transferiert wird.

DÜNNSCHICHT-CHROMATOGRAMME DER UNTERSUCHTEN SUBSTANZEN

Dünnschicht-chromatographische Bedingungen:

1) Schicht (stationäre Phase): Kieselgel F_{254} (Fertigplatte) (MERCK)

2) Fließmittel (mobile Phase): Hexan-Aceton-Dioxan-Ammoniak 25prozentig 30/30/30/10 KS, 10 cm

3) Nachweis: UV_{254nm}, fluoreszenzmindernde Zonen markieren

4) Auftrageschema (Startpunkte)

A 1) TAS, 250 °C, 90 sec. 50 µg Substanz, z.B.Barbital
2) TAS, 275 °C, 90 sec. 50 µg "
3) TAS, 300 °C, 90 sec. 50 µg "
4) 1 l = 10µg
5) 2 l 1proz.Lösung in Methanol = 20µg
6) 3 l = 30µg
7) 4 l = 40µg
8) 5 l = 50µg

B 1) TAS, optimale Temperatur, 30 sec., 50 µg Substanz
2) TAS, " " +30 sec.
3) TAS, " " +30 sec.
4) TAS, " " +30 sec.
5) TAS, " " +30 sec.

Diese Bedingungen gelten, sofern keine Abweichungen vermerkt sind, für die folgenden Dünnschicht-Chromatogramme.

BARBITAL (WHO)* (18)

Veronal®

Bst.: 5,5-Diaethylbarbitursäure	(18)
Schmelzpunkt: 189 bis 192 °C	(8)
Dosierung: Bis zu 900 mg/tgl.	(8)
Dosis letalis: Ca. 6 bis 8 g	(21)
LD_{50} Maus 600 mg/kg	(44)

Barbital ist ein weißes kristallines Pulver (8). Heute ist es als selbständiges Medikament nicht mehr im Handel. Es findet seine Anwendung noch in Kombinationspräparaten. Typische Barbitalvergiftungen werden u.a. von ADEBAR, REISSLAND, 1957 (1); BARCKOW et al., 1969 (2); BROUGHTON et al., 1956 (5); BRUGSCH-KLIMMER, 1966 (6); HOHMANN, 1956 (16);, MARESCH, 1964 (23); MARTIN, 1970 (26); sowie von RAEBURN et al., 1969 (34) beschrieben.

ABBILDUNGEN DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAMME:

A: TAS-Auftragungen zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B: TAS-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweildauer der Patrone im TAS-Ofen.

Es gelten die auf Seite 9 angegebenen Versuchsbedingungen.

---

* WHO - Internat.Kurzname der World Health Organisation.

Abb. 3A

Barbital

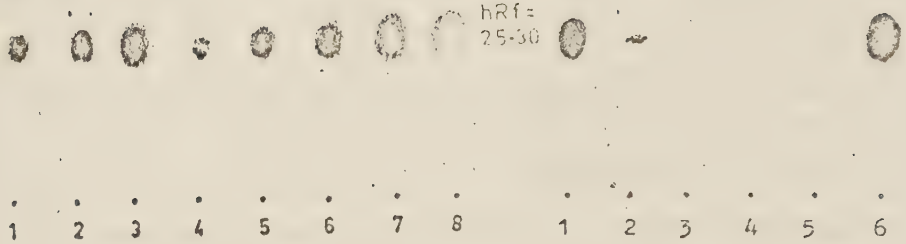


Abb. 3B

Barbital (TAS, 300 °C)

AUSWERTUNG 3A: Aus den Chromatogrammen geht hervor, daß Barbital bei allen drei Temperaturen mittels des TAS-Verfahrens unzersetzt transferierbar ist. Im hRf-Bereich 25 bis 30 liegt je eine Zone, die mit denen der Vergleichslösungen übereinstimmt (hRf 25 bis 30). Die größte Substanzzone tritt bei einer Temperatur des TAS-Ofens von 300 °C auf. Vergleicht man diese Zonengröße mit denen der mitaufgetragenen Vergleichslösung, so erkennt man, daß die Zone bei 300 °C (A3) mit derjenigen von 40 µg (A7) ungefähr übereinstimmt.

Es werden demnach ca. 80 % der im TAS-Verfahren eingesetzten Substanzmengen auf die Dünnschichtplatte transferiert.

Aus Abbildung 3B ist ersichtlich, daß (bei TAS = 300 °C) nach 60 Sekunden die gesamten transferierbaren Substanzmengen von Barbital auf die Dünnschichtplatte aufgedampft sind.

PENTOBARBITAL (WHO) (18):

Nembutal^{R}

Bez.: 5-Aethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure (18)

Schmelzpunkt: 190 °C (27)

Dosierung: Bis zu 200 mg tgl. (8)

Dosis letalis: Ca.20 g (21)

LD_{50} Ratte i.p. 40 bis 75 mg/kg

Maus p.o. 280 mg/kg (44)

Pentobarbital bildet ein weißes geruchloses kristallines Pulver. (8)

Aus der Fülle der in der Literatur beschriebenen Vergiftungsfälle seien die von BROUGHTON et al., 1956 (5); GILLET, WARBURTON, 1970 (12); GRÖTSCHEL et al., 1970 (13); HADDEN et al., 1969 (12); MATTHEW, LAWSON, 1966 (26) und REED et al., 1952 (35) herausgegriffen.

ABBILDUNGEN DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAMME von Pentobarbital:

A: TAS-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B: TAS-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlunlung der günstigsten Verweildauer der Patrone im TAS-Ofen.

Es gelten die auf Seite 9 angegebenen Versuchsbedingungen.

Abb. 4A

Abb. 4B

Pentobarbital

Pentobarbital(TAS, 300 °C

AUSWERTUNG Abb. 4A: Die Chromatogramme der TAS-Auftragungen ergeben, daß bei allen drei Temperaturen die Substanz PENTOBARBITAL unzersetzt transferierbar ist. Die günstigste Temperatur beträgt 300 °C. Beim Vergleich der Zonengröße ergibt sich, daß die Zonengröße bei 300 °C zwischen der von 40 und 50 µg liegt. Von der ursprünglichen Substanzmenge werden demnach mehr als 80 % auf die DC-Platte transferiert.

Abbildung 4B: Nach 60 Sekunden ist (bei TAS = 300 °C) die transferierbare Substanzmenge auf die DC-Platte kondensiert.

HEXOBARBITAL (WHO): (18)

Evipan^{R}

Bst.: 1,5-Dimethyl-5-(cylohexen-(1)-yl)-barbitursäure (18)

Schmelzpunkt: 145 °C (8)

Dosierung: ab 500 mg (oral) (8)

Dosis letalis: ab 10 g (21)

Hexobarbital bildet farblose Kristalle (8). Ein Vergiftungsfall mit Hexobarbital ist von VARGA, 1938 (46) beobachtet worden.

ABBILDUNGEN DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAMME von Hexobarbital:

A: TAS-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B: TAS-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweildauer der Patrone im TAS-Ofen.

Es gelten die auf Seite 9 angegebenen Versuchsbedingungen.

ABWEICHUNGEN: Fließmittel: Hexan-Aceton-Dioxan-Ammoniak 25proz.

45/20/30/5

Abb. 5A:

Hexobarbital

1 2 3 4 5 6 7 8

Abb. 5B:

Hexobarbital (TAS, 300 °C)

1 2 3 4 5 6

AUSWERTUNG Abb. 5A: Wie aus dem Chromatogramm 1,2 und 3 zu ersehen ist, wird Hexobarbital bei allen drei gewählten Temperaturen unzersetzt transferiert. Die optimale Temperatur beträgt 300 °C. Die Zonengröße im hRf-Bereich von 65 bis 70 stimmt mit der von 40 µg ungefähr überein. Das heißt, es. 80 % der Substanzmenge werden bei TAS = 300 °C transferiert.

Abb. 5B: Nach 60 Sekunden ist die gesamte transferierbare Substanzmenge von Hexobarbital auf die DC-Platte kondensiert.

PHENOBARBITAL (WHO): (18)

Luminal®

Bst.: 5-Aethyl-5phenyl-barbitursäure (18)

Schmelzpunkt: 174 bis 177 °C (8)

Dosierung: Bis zu 600 mg/tgl. (8)

Docis letalis: Letaldosen sind schon ab 1,5 g beobachtet worden (8). 4-6 g nach LUDEWIG, LOHS (21).

LD_{50} Ratte p.o. 450 mg/kg (30)

Phenobarbital ist ein weißes kristallines Pulver. In der Literatur werden Vergiftungsfälle mit Phenobarbital von folgenden Autoren beschrieben: BROUGHTON et al., 1956 (5); FAZEKAS, RENGE, 1960 (9A); GILLET, WARBURTON, 1970 (12); HADDEN et al., 1969 (14); MATTHEW, LAWSON, 1966 (26); REED et al., 1952 (35); REISSLAND, 1959 (37).

ABBILDUNGEN DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAMME von Phenobarbital:

A: TAS-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B: TAS-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweildauer der Patrone im TAS-Ofen.

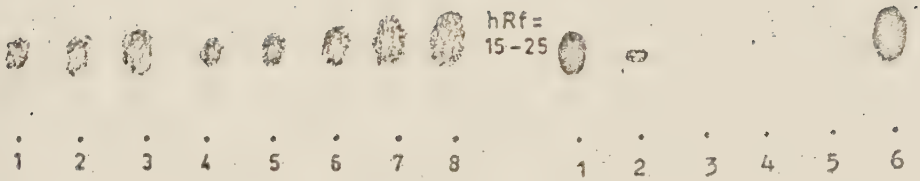
Es gelten die auf Seite 9 angegebenen Versuchsbedingungen.

Abb. 6A

Phenobarbital

Abb. 6B

Phenobarbital (TAS, 300 °C



AUSWERTUNG Abb. 6A: Wie bei den zuvor beschriebenen Barbitursäuren ist auch Phenobarbital im TAS-Verfahren unzersetzt transferierbar. Die optimale Temperatur ist ebenfalls 300 °C. Die bei der optimalen Temperatur erhaltene Zonengröße ist etwa mit der von 40 µg vergleichbar. Das heißt, etwa 80 % der eingesetzten Substanzmenge wird transferiert.

Abb. 6B: Nach 60 sec. (bei TAS = 300 °C) ist die gesamte transferierbare Substanzmenge von Phenobarbital auf die DC-Platte kondensiert.

CYCLOPENTOBARBITAL (18):

Cyclopal^{R}

Bst.: 5-Allyl-5-(cyclopenten-(2)-yl)-barbitursäure (18)

Schmelzpunkt: 139 bis 40 °C (44)

ABBILDUNGEN DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAMME von Cyclopentobarbital:

A: TAS-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B: TAS-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweildauer der Patrone im TAS-Ofen.

Es gelten die auf Seite 9 angegebenen Versuchsbedingungen.

Abb. 7A:

Cyclopal

1 2 3 4 5 6 7 8

Abb. 7B:

Cyclopal (TAS, 300 °C)

1 2 3 4 5 6

AUSWERTUNG Abb. 7A: Cyclopal ist mittels des TAS-Verfahrens unzersetzt transferierbar. Die größte Substanzmenge wird bei der Auftragung von 300 °C erhalten. Diese Zone (hRf 50 bis 60) stimmt ungefähr mit derjenigen von 40 µg entsprechend ca. 80 % der eingesetzten Substanzmenge überein.
Abb. 7B zeigt, daß (bei TAS = 300 °C) eine längere Verweildauer als 90 sec. sich erübrigt.

PYRITHYLDION

Persedon^{R}

Bst.: 2,4-Dioxo-3,3diaethyl-1,2,3,4-tetrahydropiperidin (18)

Schmelzpunkt: 89 bis 90 °C (45)

Dosierung: Ca. 400 mg tgl.

Dosis letalis: 6 bis 10 g (21)

LD_{50} Ratte p.o. 500 mg/kg

Pyrithyldion bildet ein farbloses, geruchloses Pulver, das in organischen Lösungsmitteln löslich ist.

In der Literatur werden eine Reihe von Vergiftungsfällen mit Pyrithyldion angeführt, u.a. von HANGEN, 1959 (15); KLEINE-NATROP, 1959 (19); MARTIN, 1955 (24); PRIBILLA, 1959 (32); PULCH, 1954 (33); ROSE-MARCHAND, 1947 (40).

ABBILDUNGEN DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAMME von Pyrithyldion:

A: TAS-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

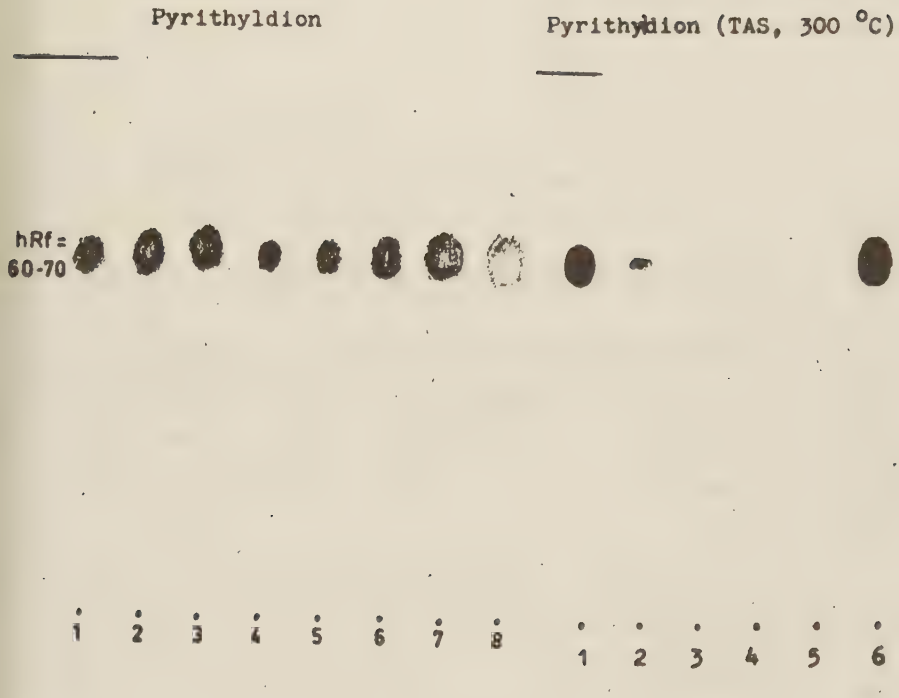
B: TAS-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweildauer der Patrone im TAS-Ofen.

Es gelten die auf Seite 9 angegebenen Versuchsbedingungen.

ABWEICHUNG: Fließmittel: Hexan-Aceton-Dioxan-Ammoniak 25proz.

45/20/30/5

Abb. 8A: Abb. 8B:



AUSWERTUNG Abb. 8A: Pyrithyldion ist im TAS-Verfahren bei allen Temperaturen unzersetzt transferierbar. Die größte Substanzmenge wird bei 300 °C übertragen. Die Zonengrößen (hRf-60 bis 70) entspricht etwa der von 30 µg, d.h., 60 % der Substanzmenge wird transferiert.

Aus den Chromatogrammen Abb. 8B 1-4 ergibt sich, daß (bei TAS = 300 °C) nach 90 sec. die gesamte transferierbare Menge auf die DC-Platte kondensiert ist.

METHYLPRYLON (INN): (13)

Noludar®

Bez.: 2,4-Dioxo-5-methyl-3,3diaethyl-piperidin (18)

Schmelzpunkt: 74 bis 77 °C (8)

Dosierung: Ca. 400 mg/tgl. (8)

Dosis letalis: Ca. ab 5 g (21)

LD_{50} Ratte p.o. 860 mg/mg (30)

Methyprylon ist ein weißes kristallines Pulver. PELLEGRINO, HENDERSON, 1957 (29); PETERS, 1963 (31) und REIDT, 1956 (67) haben charakteristische Vergiftungsfälle beobachtet.

ABBILDUNGEN DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAMME von Methyprylon:

A: TAS-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

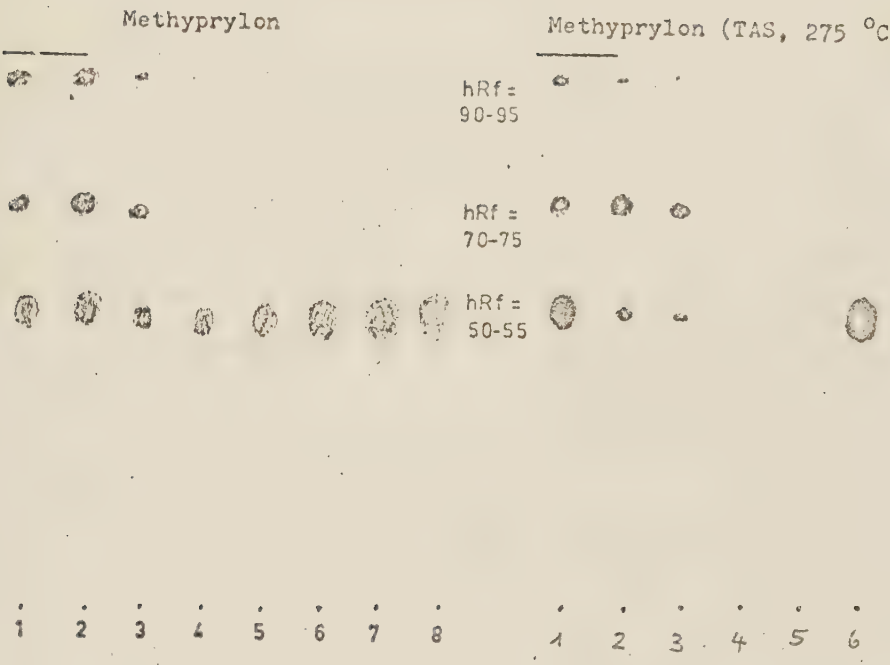
B: TAS-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweildauer der Patrone im TAS-Ofen.

Es gelten die auf Seite 9 beschriebenen Versuchsbedingungen.

ABWEICHUNG: Fließmittel: Hexan-Aceton-Dioxan-Ammoniak 25proz.

45/20/30/5

Abb. 9A: Abb. 9B:



ABWEICHUNG: Nachweis: Phosphormolybdänsäure 10proz.Lösung in Methanol und anschließendes zehnminütiges Erhitzen auf 105 - 110 °C, blaue und rote Zonen auf gelbem Untergrund.

AUSWERTUNG Abb. 9A: Die Chromatogramme der TAS-Aufnahmen zeigen im hRf-Bereich 50 - 55 je eine Zone. Der hRf-Wert dieser Zone stimmt mit der Vergleichslösung 4 - 8 überein. Die optimale Temperatur beträgt 250 °C. Die dabei auftretende Substanzzone stimmt ungefähr in ihrer Größe mit derjenigen von 20 µg überein.

Das entspricht ca. 40 % der transferierbaren Substanzmenge. Im hRf-Bereich 90 - 95 und 70 - 75 der Chromatogramme 1,2, 3 treten Zonen von Pyrolyseprodukten auf. Die Zonengröße der Pyrolyseprodukte sind ungefähr gleichgroß wie die der Reinsubstanzen.

Aus Abb. 9B ist zu schließen, daß (bei TAS = 275 °C) etwa nach 90 sec. die gesamte transferierbare Substanzmenge von Methyprylon auf die DC-Platte übertragen wurde.

Jedoch ist es vorteilhafter, die Probe nur 30 sec. im TAS-Ofen zu belassen, da bei längerer Verweilzeit das Verhältnis zwischen Reinsubstanz und Pyrolyseprodukten zugunsten der Zersetzungsprodukte verschoben wird.

GLUTETHIMID (WHO): (18)

Doriden^{R}

Bst.: 3-Aethyl-3-phenyl-glutarsäureimid (18)

Schmelzpunkt: 85 bis 88 °C (8)

Dosis letalis: 10 bis 20 g (21)

Dosierung: Bis zu 1 g tgl. (8)

Glutethimid bildet farblose Kristalle. Aus der großen Anzahl der in der Literatur zu findenden Vergiftungsfälle mit Glutethimid seien folgende zitiert: BÖSCHE, 1969 (3); CHAZAN et al., 1969 (7); GERSTER et al., 1955 (11); IBE et al., 1961 (17); KNAPP, WAGNER, 1957 (21); MAHER, 1970 (22); OCHS, 1965 (28); ROWELL, 1957 (41); WRIGHT, ROSCOE, 1970 (46).

ABBILDUNGEN DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAMME von Glutethimid:

A: TAS-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B: TAS-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweildauer der Patrone im TAS-Ofen.

Es gelten die auf Seite 9 angegebenen Versuchsbedingungen.

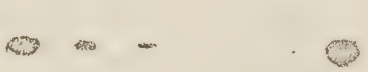
Abb. 10A:

Glutethimid

1 2 3 4 5 6 7 8

Abb. 10B:

Glutethimid(TAS, 300 °C



1 2 3 4 5 6

AUSWERTUNG Abb. 10A: Glutethimid wird bei den drei gewählten Temperaturen unzersetzt transferiert. Die größte Substanzzone (hRf 80 - 85) wird bei einer Temperatur von 300 °C übertragen. Diese Zonengröße stimmt etwa mit der von 30 µg überein, d.h., etwa 60 % der im TAS-Verfahren eingesetzten Substanzmenge wird auf die Dünnschichtplatte kondensiert.
Aus Abb. 10B ist zu entnehmen, daß (bei TAS = 275 °C) nach 90 sec. die gesamte transferierbare Substanzmenge aufgedampft ist.

CARBROMAL (WHO): (18)

Adalin^{R}

Bst.: Bromdiaethylacethyl-Harnstoff (18)

Schmelzpunkt: 116 bis 118 °C (8)

Dosierung: Ca. 1 g tgl. (8)

Toxizität: Ca. 10bis 25 g (8)

LD_{50} Ratte p.o. 500 bis 700 mg/kg (8)

Carbromal bildet ein weißes kristallines Pulver.

ABBILDUNGEN DER DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAMME von Carbromal:

A: TAS-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B: TAS-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweildauer der Patrone im TAS-Ofen.

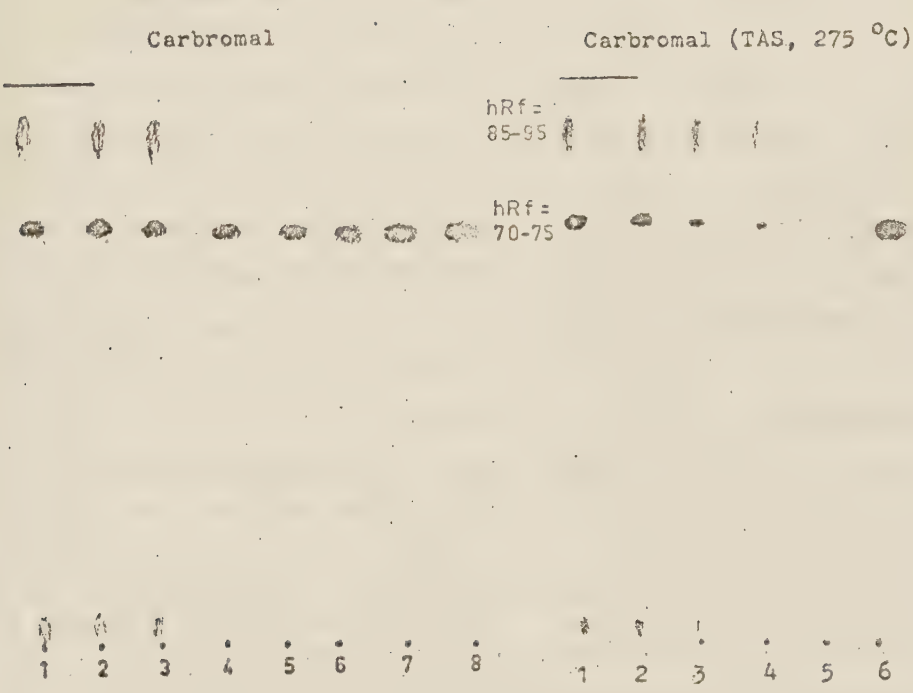
Es gelten die auf Seite 9 angegebenen Versuchsbedingungen.

ABWEICHUNG: Fließmittel: Hexan-Aceton-Dioxan-Ammoniak 25proz.

45/20/30/5

Abb. 11A

Abb.11B:



AUSWERTUNG Abb. 11A: Auf den Chromatogrammen der TAS-Auftragungen befindet sich im hRf-Bereich 70 - 75 eine bei allen Lösungen gleichgroße Zone, die mit der von 30 µg der aufgetragenen Lösungen etwa übereinstimmt. Bei den Dünnschichtchromatogrammen der TAS-Auftragungen treten im hRf-Bereich 85 - 95 und in Startnähe weitere Zonen auf. Diese Zonen sind Pyrolyseprodukten des Carbromals zuzuordnen. Sie treten auf den Chromatogrammen der Lösungen der Reinsubstanz nicht auf. Die günstigste Verweildauer für Carbromal im TAS-Ofen bei 275 °C beträgt 90 sec. (Abb. 11B). Auch bei längeren Aufdampfzeiten treten Pyrolyseprodukte in größeren Mengen auf.

ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN DER REINSUBSTANZEN:

Aus den Chromatogrammen - Abb. 3 - 11 - ergibt sich, daß alle Barbitursäurederivate unzersetzt mit dem TAS-Verfahren transferierbar sind. Ebenso Glutethimid, Cyclopal und Pyrithyldion. Sie sind daher zum TAS-Transfer geeignet. Methyprylon und Carbromal zersetzen sich teilweise bei den im TAS-Verfahren üblichen Temperaturen. Aus diesem Grunde sind sie für TAS-Auftragungen weniger geeignet.
Weiterhin ist zu erwähnen, daß nur ein Teil der eingesetzten Substanzmenge auch bei den thermostabilen Substanzen auf der DC-Platte nachweisbar ist.

TIERVERSUCHE:

Nachdem experimentell gezeigt wurde, daß die gewählten Arzneimittel durch das TAS-Verfahren transferierbar sind, wurde versucht, diese Arzneimittel mit diesem Verfahren aus verschiedenen Organen, Mageninhalt und Muskelgewebe vergifteter Versuchstiere, sowie aus Organen von vergifteten Menschen zu transferieren und anschließend dünnschichtchromatographisch nachzuweisen.
Als Versuchstiere dienten Ratten des Stammes Sprague Dawley. Den Versuchstieren wurde mittels Schlundsonde die doppelte LD_{50} des betreffenden Wirkstoffes verabreicht, um die bei tödlichen Vergiftungen meistens vorliegende Situation im Tierversuch nachzuvollziehen. Die Arzneimittel wurden dazu in 2 ml Wasser gelöst, bzw. bei Wasserunlöslichkeit als Suspension, die durch Homogenisierung erhalten worden war, gegeben. Von den besprochenen Arzneimitteln wurden im Tierversuch Barbital, Phenobarbital und Pyrithyldion eingesetzt.

Barbital

	Gewicht	Geschlecht	ca.2x LD_{50}	Exit.n.Std. u.Min.
Ratte 1	380 g	♀	345 mg	5^{15}
Ratte 2	395 g	♀	355 mg	6^{20}
Ratte 3	410 g	♀	380 mg	6^{30}

Von den herauspräparierten Organen (Leber und Niere), Mageninhalt und Muskeln wurden Mengen von ca. 500 mg in die TAS-Patrone gegeben. Dann wurden sie unter den vorher ermittelten optimalen Bedingungen (Temperatur und Aufdampfzeit) mittels des TAS-Verfahrens untersucht.

Abb. 12,13: DC der Leber, Niere, des Muskels und des Mageninhaltes nach TAS-Bedingungen.

Schicht: Kieselgel F_{254} (Fertigplatte MERCK)

Fließmittel: Hexan-Aceton-Dioxan-Ammoniak 25proz.

Verhältnis: 30/30/30/10

Nachweis: 1. UV 254 nm 2. Diphenylcarbazon /Hg (II)chlorid
Die Barbiturate traten als dunkelviolette Zonen auf hellviolettem Grund auf.

Auftrageschema: TAS 300 °C; 60 sec.

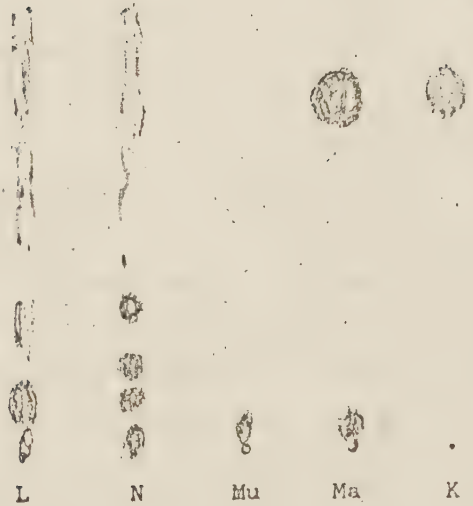
Tier 1-3 L: Leber (500 mg)
N: Niere (500 mg)
Mu: Muskel (500 mg)
Ma: Magen (500 mg)
K: Vergleichssubstanz 3 µl 1 % Lösung in Methanol

Abb. 12 DC Tier 1 und 2:

Anmerkung:
Die größeren hRf-Werte von Barbital, Phenobarbital und Pyrithyldion auf den Chromatogrammen der Tierexperimente (Abb. 12, 13, 15, 16 und 17, 18) gegenüber den hRf-Werten der Untersuchungen der Reinsubstanzen (Abb. 3, 6 und 7) ergaben sich durch Mehrfachverwendung des Fließmittelsystems.

Abb. 13, Tier 3

Barbital
Tier 3



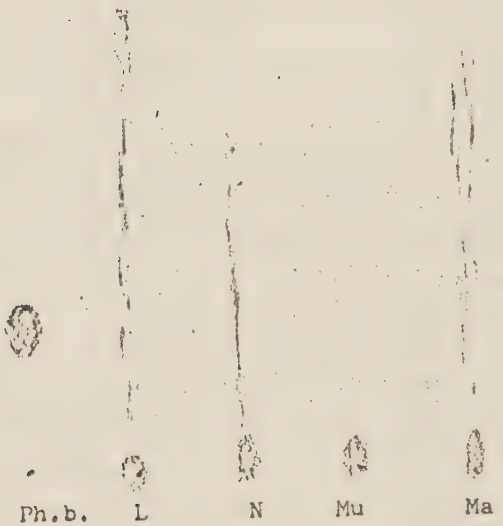
AUSWERTUNG Abb. 12 und 13: Auf den Chromatogrammen, die durch TAS-Auftragungen des Mageninhaltes der Versuchstiere erhalten worden sind, erkennt man die Zone, die dem hRf-Bereich der mitchromatographierten Vergleichssubstanz (Barbital) entspricht. Auf den TAS-Chromatogrammen der Nieren und Muskeln, insbesondere bei Tier 1 N und Mu, bei Tier 2 N, tritt in diesem hRf-Bereich eine schwache Zone auf, die auf geringe Mengen des Arzneistoffes hinweisen könnte.

Die TAS-Chromatogramme der Leber der Versuchstiere zeigen in diesem hRf-Bereich keine Zonen. Weiterhin erkennt man besonders in Startnähe eine mehr oder weniger große Anzahl von Zonen, die auf Pyrolyseprodukte des organischen Materials zurückzuführen sind.

Nach Besprühen der DC-Platten mit Quecksilberdiphenylcarbazon (45) zeigt sich im Gegensatz zu den TAS-Chromatogrammen der Kontrollsubstanz und des Mageninhaltes auf den Chromatogrammen der Niere, Muskel und Leber im entsprechenden hRf-Bereich keine typische Verfärbung. Daraus kann man schließen, daß Barbital nur im Mageninhalt mittels des TAS-Verfahrens eindeutig nachgewiesen werden kann. Auch führte der Versuch, den Arzneistoff in Leber, Niere oder Muskel durch längere Verweildauer im TAS-Ofen zu identifizieren, zu keinem Ergebnis, da mit Zunahme der Verweildauer die Menge der transferierten Pyrolyseprodukte ebenfalls anstieg, die DC-Platte überladen wurde und keine aussagefähigen Chromatogramme resultierten. Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen zweier früherer Tierexperimente mit Barbital überein. Zur Kontrolle wurden die entsprechenden Organe, der Mageninhalt und Muskelgewebe eines unbehandelten Kontrolltieres unter den oben genannten Bedingungen mittels TAS-Verfahrens auf eine DC-Platte aufgedampft. Im entsprechenden hRf-Bereich der Kontrollsubstanz und des Mageninhaltes finden sich hier keine Zonen (Abb.14).

Abb. 14:

Kontrolltier (unbehandelt)



Phenobarbital

	Gewicht	Geschlecht	2x LD_{50}	Exit.n.Std. u.Min.
Ratte 1	370 g	♀	335 mg	5^{30}
Ratte 2	380 g	♀	350 mg	5^{45}
Ratte 3	395 g	♀	360 mg	6^{15}

Von den herauspräparierten Organen (Leber, Niere), Mageninhalt und Muskel wurden Mengen von ca. 500 mg in die TAS-Patrone gegeben und unter optimaler Temperatur und Aufdampfzeit im TAS-Verfahren behandelt.

Abb. 15: DC der Leber, Niere, des Muskels und des Mageninhaltes nach TAS-Bedingungen.

Schicht: Kieselgel F_{254} (Fertigplatte MERCK)

Fließmittel: Hexan-Aceton-Dioxan-Ammoniak 25proz.

Verhältnis: 30/30/30/10

Nachweis: 1. UV 254 nm 2. Diphenylcarbazon /Hg (II)chlorid

Auftrageschema: TAS 300 °C; 60 sec.

Tier 1 - 3 : L: Leber (500 mg)
N: Niere (500 mg)
Mu: Muskel (500 mg)
Ma: Magen (500 mg)
K: Vergleichssubstanz 5 µl 1 % Lösung in Methanol

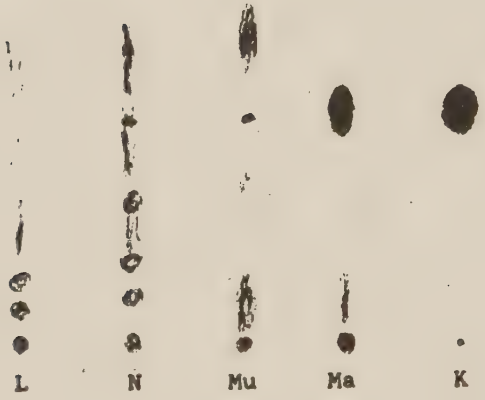
Abb. 15:

Phenobarbital

Tier 1 Tier 2

Tier 3 dto. Abb. 16:

Phenobarbital Tier 3



AUSWERTUNG Abb. 15 und 16: Phenobarbital läßt sich wie Barbital durch das TAS-Verfahren eindeutig aus dem Mageninhalt vergifteter Tiere nachweisen. In Leber, Niere und Muskel konnte dieses Barbitursäurederivat ebenfalls nicht sicher identifiziert werden. Durch Besprühen der DC-Platte mit dem Sprühmittel Diphenylcarbazon-Hg (II)chlorid wurde dieses Ergebnis erhärtet. Wie aus den Chromatogrammen der entsprechenden Organe der unbehandelten Kontrolltiere zu ersehen ist, liegt im hRf-Bereich

des Phenobarbitals und des Mageninhaltes keine Zone, die auf Pyrolyseprodukte hinweisen könnte. Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen zweier früherer Tierexperimente mit Phenobarbital überein.

Pyrithyldion

	Gewicht	Geschlecht	ca. 2x LD_{50}	Erw.z.Std. u.Min.
Ratte 1	365 g	♀	730 mg	1.45
Ratte 2	370 g	♀	370 mg	3.40
Ratte 3	400 g	♀	400 mg	2.05

Von den herauspräparierten Organen (Leber und Niere), Mageninhalt und Muskel wurden Mengen von ca. 500 mg in die TAS-Patrone gegeben und unter optimalen Bedingungen (Temperatur und Aufdampfzeit) im TAS-Verfahren eingesetzt.

Abb. 17,18:
DC der Leber, Niere, des Muskels und des Mageninhaltes nach TAS-Bedingungen.

Schicht: Kieselgel F_{254} (Fertigplatte MERCK)

Fließmittel: Hexan-Aceton-Dioxan-Ammoniak 25proz.

Verhältnis: 30/30/30/10

Auftrageschema: TAS 300 °C; 60 sec.

Tier 1 - 3 : L: Leber (500 mg)
N: Niere (500 mg)
Mu: Muskel (500 mg)
Ma: Magen (500 mg)
K: Vergleichssubstanz 3 µl 1 % Lösung in Methanol

Abb. 17:

Pyrithyldion

Tier 2 Tier 3

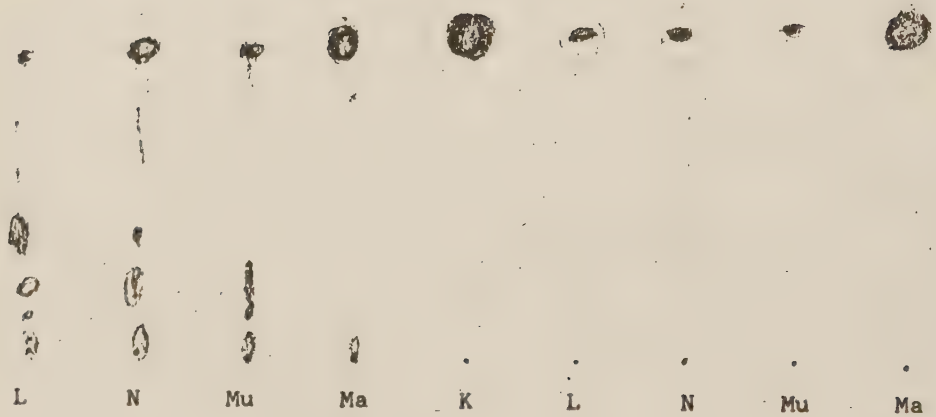
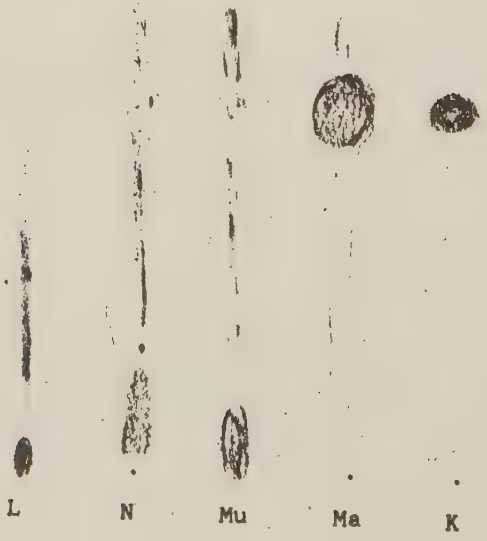


Abb. 18:

Pyrithyldion
Tier 1



AUSWERTUNG Abb. 17, 18: Pyrithyldion ist wie die Barbitursäurederivate mittels des TAS-Verfahrens und anschließender DC eindeutig nur aus dem Mageninhalt der vergifteten Versuchstiere nachzuweisen. Bei Versuchstier 2 und 3 zeigen sich auf den Chromatogrammen der Leber, Niere und Muskeln im fraglichen hRf-Bereich schwache Zonen. Die Chromatogramme des Versuchstieres 1 enthalten im fraglichen hRf-Bereich keine Zonen. Auch die Chromatogramme des Pyrithyldions enthalten Pyrolyseprodukte. Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen zweier früherer Tierexperimente mit Pyrithyldion überein.

Untersuchung von Vergiftungen bei Menschen mit Hilfe des TAS-Verfahrens und anschließender DC.

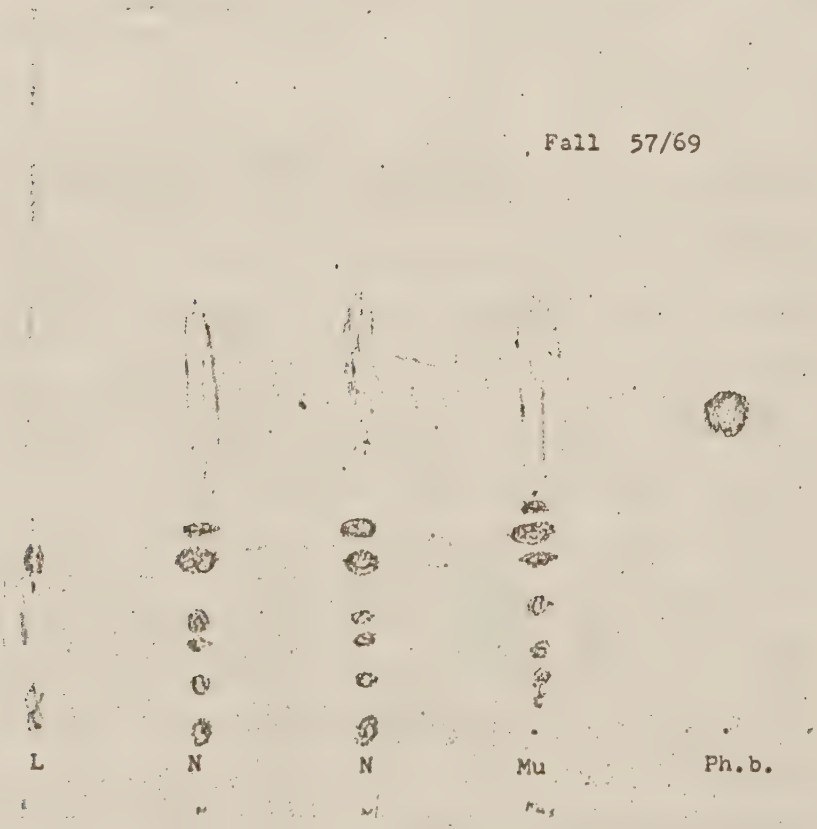
Ein kurzfristig unbeaufsichtigter zwei Jahre und 11 Monate alter Junge hatte 50 Dragées Antisacer^{R} (Natr. diphenyl-hydantoin o,1 g, Atropin sulfur. 0,00025 g, Coffein citr. o,0125 g, Kalium brom o,4 g, Acid phenylaethylbarbitur o,025 g) verschluckt. Der Junge verstarb wenige Stunden nach der Einlieferung ins Krankenhaus. Die Obduktion der Leiche ergab Zeichen einer wässrigen Durchblutung des Gehirns, der Lunge neben einer Lungenblutung, ferner fanden sich alle inneren Organe stark gestaut. Wie durch die nachfolgenden toxikologischen Untersuchungen bestätigt wurde, ging der Tod auf ein allmähliches Herz-Kreislaufversagen zurück, für das die Vergiftung ursächlich war.

Aus den Organen Leber, Niere und Muskelgewebe wurde versucht,

Phenylaethylbarbitursäure mittels des TAS-Verfahrens und anschließender Dünnschichtchromatographie nachzuweisen. (Abb. 19).

Es wurden jeweils etwa 500 mg der organischen Substanz in die TAS-Patrone gefüllt und unter Berücksichtigung der optimalen Temperatur und Aufdampfzeit in den TAS-Ofen gebracht.

Abb. 19:



DC der Leber, Niere und Muskel nach TAS-Bedingung.

Schicht: Kieselgel F_{254} (Fertigplatte MERCK)

Fließmittel: Hexan-Aceton-Dioxan-Ammoniak 25 proz.

Verhältnis: 30/30/30/10

Nachweis: 1. UV 254 nm 2. Diphenylcarbazon/Hg (II)chlorid

Auftrageschema: TAS 300 °C; 60 sec.

L: Leber (500 mg)

N: Niere (500 mg)

Mu: Muskel (500 mg)

B: Phenobarbital als Vergleichslösung

5 µl 1 % in Methanol

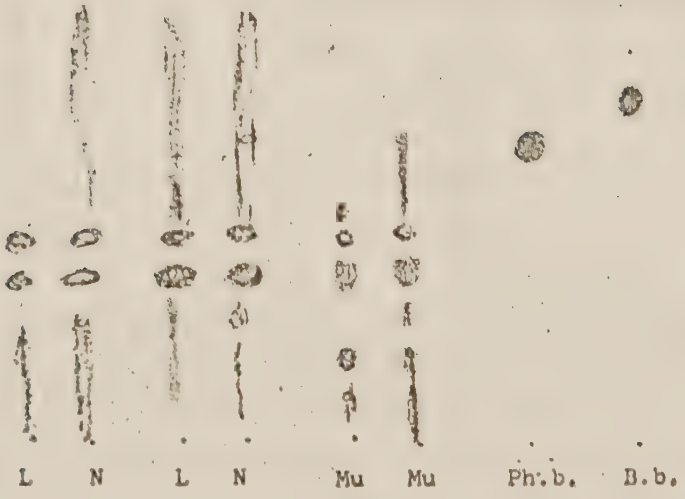
AUSWERTUNG Abb. 19: Man erkennt auf den Chromatogrammen des organischen Materials (Leber, Niere, Muskel) keine Zone, die im gleichen hRf-Bereich der Vergleichssubstanz liegt. Zwei deutliche Zonen treten im niederen hRf-Bereich auf. Möglicherweise rühren sie von Metaboliten oder definierten Pyrolyseprodukten her. Eine Klärung dieser Frage lag nicht im Rahmen dieser Arbeit.

Anhand eines zweiten Falles (66/72) aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität des Saarlandes sollte das Vergiftungsmittel (Barbital u. Phenobarbital) aus Leber, Niere und Muskel nachgewiesen werden.

Monika R., 25 Jahre alt, wurde mit einem Herzschuß tot im Bett aufgefunden. Die routinemäßige Überprüfung des Mageninhaltes ergab 580 mg% Barbital und 80 mg% Phenobarbital sowie Amidopyrin. (70 g Mageninhalt).

Abb. 20:

Fall GS 68/72



DC der Leber, Niere, Muskelgewebe unter TAS-Bedingungen.

Schicht: Kieselgel F_{254} (Fertigplatte MERCK)

Fließmittel: Hexan-Aceton-Dioxan-Ammoniak 25proz.

Verhältnis: 30/30/30/10

Nachweis: UV 254 nm

Auftrageschema: TAS 300 °C; 60 sec.

L: Leber (500 mg)

N: Niere (500 mg)

Mu: Muskel (500 mg)

Ph.b.: Phenobarbital als Kontrollsubstanz 3 µl 1 % Lösung in Methanol

B.b.: Barbital als Kontrollsubstanz 3 µl 1 % Lösung in Methanol

AUSWERTUNG Abb. 20: Auch hier konnte der ursprüngliche Arzneistoff nicht nachgewiesen werden. Auffallend ist, daß ebenfalls im niederen hRf-Bereich gleichartige Zonen wie beim vorhergehenden Vergiftungsfall auftreten, was auf eine Reproduzierbarkeit der Pyrolyseprodukte organischer Gewebe hinweisen könnte.

DISKUSSION:

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Verwendbarkeit des TAS-Verfahrens für den unzersetzten Transfer von Arzneimitteln auf eine DC-Platte einmal als Lösungen, zum anderen aus Organmaterial, Mageninhalt und Muskelgewebe zu testen.
Darüberhinaus stellt sich die Frage, ob überhaupt und inwieweit das TAS-Verfahren eine Beschleunigung, Erleichterung und Vereinfachung beim Nachweis von Schlafmitteln, insbesondere aus biologischem Gewebe oder Mageninhalt gegenüber den bisher üblichen Nachweismethoden bringt.
Aufgrund der in dieser Arbeit festgestellten Untersuchungsergebnisse ist das Thermomikro-Abtrenn-Transfer- und Aufgabeverfahren nach STAHL zum unzersetzten Transfer der Wirkstoffe Barbital, Phenobarbital, Pentobarbital, Hexobarbital, Cyclopal, Glutethimid und Pyrithyldion geeignet. Methyprylon und Carbromal sind wegen ihrer partiellen Zersetzung zum Nachweis durch das TAS-Verfahren mit Einschränkung geeignet.
Anhand der Tierexperimente konnten die Arzneimittel Barbital, Phenobarbital und Pyrithyldion mit Sicherheit nur aus dem Mageninhalt der mit einer doppelten LD_{50} tödlich vergifteten Ratten nachgewiesen werden. Dieser Nachweis wurde durch ein entsprechendes Sprühreagenz erhärtet. Aus den Organen Leber, Niere und Muskelgewebe war kein eindeutiger Nachweis der oben genannten Substanzen mit Hilfe des TAS-Verfahrens und anschließender DC möglich. Auf den Chromatogrammen der Organe Leber, Niere und Muskel zeigten sich im entsprechenden hRf-Bereich der Kontrollsubstanzen keine eindeutig großen Zonen. Die fraglichen Zonen reagierten nicht auf das spezifische Sprühreagenz.

Aufgrund dieser Ergebnisse wäre es möglich, bei einem bekannten Vergiftungsmittel mit einem der oben genannten Präparate eine erste Bestätigung des mutmaßlichen Vergiftungsmittels mit Hilfe des TAS-Verfahrens noch während einer Sektion zu erhalten. Forensisch könnte die daraus resultierende Zeitersparnis für eine rechtzeitige Spurensicherung von Bedeutung sein. Selbstverständlich wird durch das TAS-Verfahren nur eine erste Information auf das mutmaßliche Vergiftungsmittel erhalten. Keinesfalls genügt ein alleiniger Nachweis mit der hier beschriebenen Methode. (Dazu werden noch verschiedene dünnschichtchromatographische Bedingungen und andere Chromatographiemethoden, z.B. die Gaschromatographie, herangezogen. Ferner werden zum endgültigen Identitätsbeweis spektroskopische Methoden, wie Ultraviolett-Infrarot- und Massenspektroskopie verwendet).

Weiterhin ist der TAS-Ofen leicht zu bedienen, gut transportabel und stellt ein relativ unkompliziertes Verfahren dar. Der hervorstechendste Vorteil des TAS-Verfahrens besteht in seiner schnellen Durchführbarkeit. Es entfallen hierbei zum Beispiel Zwischenreinigungen, die üblichen Flüssig-Flüssigextraktionen und evtl. Destillationen. Es wäre also denkbar, mit diesem Verfahren direkt am Tatort erste Untersuchungen, zum Beispiel mit Erbrochenem, durchführen zu können.

Als Nachteil dieser Methode muß erwähnt werden:
Bei negativem Ausfall des Vergiftungsnachweises kann das Vorliegen der Substanz in dem betreffenden Gewebe nicht ausgeschlossen werden, da das TAS-Verfahren nur relativ hohe Konzentrationen (>0,001 mg/100 mg) der zu untersuchenden Arzneimittel, wie sie etwa im Mageninhalt der vergifteten Tiere noch vorlagen, mit Sicherheit erfaßt. Als Grund hierfür wäre u.a. anzunehmen, daß nur ein Teil der ursprünglich eingesetzten Substanzmenge mit dem TAS-Verfahren transferiert wird. (siehe Auswertung Abb. 3A - 11A).
Ferner müssen die TAS-Bedingungen der zu untersuchenden Substanzen bekannt sein (Aufdampfzeit, Temperatur). (siehe Auswertung Abb. 3 - 11).
Weiterhin ist zu erwähnen, daß das Organgewebe selbst, und sämtliche in dem Organ befindlichen Stoffe und Stoffwechselprodukte einschließlich der bereits anfallenden Metaboliten der nachzuweisenden Substanzen oder deren Pyrolyseprodukte mit aufgedampft werden, falls sie im eingestellten Temperaturbereich flüchtig sind. Diese Substanzen überladen den Startpunkt. Sie führen zu einer deutlichen Schwanzbildung, die nach dem Trocknen der DC-Platten unter dem UV-Licht als bräunliche Linie vom Startpunkt bis zum absorbierenden Fleck zu sehen ist.
Außerdem wird durch den hohen Wassergehalt der verarbeiteten Organteile beim Aufdampfvorgang Wasserdampf auf die DC-Platte übertragen. Es besteht die Gefahr, daß der Startpunkt zu groß wird und somit keine auswertbaren Chromatogramme erhalten werden können.

Folglich empfiehlt es sich, die Organteile vorher in einem Brutschrank zu trocknen, was aber den als Vorteil erwähnten Zeitgewinn in Frage stellt. Durch ein Intervallaufdampfen - in dem die Glaspatrone immer wieder 1 - 2 cm aus dem Heizblock herausgezogen wird - kann der oben beschriebene nachteilige Effekt verhindert werden. Weiterhin sollten vor Beginn des eigentlichen Chromatographievorganges die Startpunktzonen getrocknet werden.
Das Thermomikro-Abtrenn-Transfer- und Aufgabeverfahren nach STAHL ist zum Transfer von Substanzen in Körperflüssigkeiten auf die Dünnschichtplatte weitgehend ungeeignet.

Das TAS-Verfahren erscheint aufgrund von tierexperimentellen Untersuchungen zum Schnellnachweis von Vergiftungsfällen der genannten Schlafmittel bei forensischen Fragestellungen mit den oben genannten Einschränkungen geeignet.

ZUSAMMENFASSUNG:

Nach Darlegung des Anstiegs von Schlafmittelvergiftungen in den modernen Industriestaaten wird das Prinzip eines neuen Verfahrens zur Kennzeichnung von Drogen beschrieben; das Thermomikro-Abtrenn-Transfer- und Aufgabeverfahren nach STAHL (TAS).

Es wird geprüft, ob mit Hilfe des TAS-Verfahrens der unzersetzte Transfer der Schlafmittel Barbital, Pentobarbital, Hexobarbital, Phenobarbital, Cyclopal, Glutethimid, Methyprylon, Pyrithyldion und Carbromal möglich ist. Dabei werden die für das TAS-Verfahren optimalen Bedingungen (Temperatur und Aufdampfzeit) experimentell ermittelt.

Weiterhin wird das TAS-Verfahren auf seine Verwendbarkeit bei forensischen Fragestellungen zum Transfer der oben genannten Schlafmittel auf eine DC-Platte auf organischem Material (Leber, Niere, Muskelgewebe und Mageninhalt) geprüft.

Der Verfasser kommt zu dem Schluß, daß der unzersetzte Transfer der o.g. Schlafmittel auf eine DC-Platte mittels des TAS-Verfahrens möglich ist. Auch läßt sich mit Hilfe des TAS-Verfahrens ein Schnellnachweis von Barbital, Phenobarbital und Pyrithyldion aus dem Mageninhalt vergifteter Versuchstiere durchführen.

Die Identifizierung der Medikamente aus Organen wie Leber und Niere oder aus Muskelgewebe gelingt dagegen nicht.

LITERATURVERZEICHNIS:

1. ADEBAHR, G., REISSLAND, G.: Quantitativer Nachweis von Veronal im Inhalt einer Hautblase bei einer tödlichen Veronalvergiftung. Arch.Toxikol. 16 (1957) 408-411

2. BARCKOW, D., GRUSKA, H., HEINRICH, H., HUNFERT, V., IBE, K., KLEMS, H.: Exogene Vergiftungen. Internist 10 (1969), 189-195

3. BÖSCHE: Die Konzentration von Methyprylon und dessen Metaboliten im Harn bei Vergiftungen. Arzneimittel Forsch. 19 (1969) 123-125

4. BROOKE, E. M., GLATT, M. M.: More And More Barbiturates. Dtsch.Z.ges.gericht.Med. 57 (1965), 598

5. BROUGHTON, P., HIGGING, G., O'BRIEN, I.: Acute Barbiturate Poisoning Lancet 1 (1956), 180-184

6. BRUGSCH-KLIMMER: Vergiftungen im Kindesalter. Ferd.Enke Verlag Stuttgart 2. Aufl. (1966), 232-236

7. CHAZAN, J. A., JORDAN, J.: Clinical Spectrum Of Glutethimide Intoxication. J.Amer.med.Ass. 208 (1969) 837-839

8. CLARKE, E.G.C.: Isolation And Identification Of Drugs. The Pharmaceutical Press London (1969)

9. PAZEKAS, G.Y., KEMBI, B.: Tödliche Vergiftungen mit Mysoline und Phenobarbital
Arch.Toxikol. 18 (1960), 213-223

10. FREY, H., SUDENEY, H., KRAUSE, D.: Vergleichende Untersuchungen über Stoffwechsel, Ausscheidung und Nachweis von Schlafmitteln aus der Barbitursäurereihe.
Arzneimittel Forsch. 9 (1959), 294-297

11. GERSTER, P., SCHOLER, M., ZÜGER, M.: Klinische Beobachtungen bei einer akuten Vergiftung mit -phenyl-äthylglutarimid (Doriden).
Schweiz.med.Wschr. 85 (1955) 991-994

12. GILLET, R., WARBURTON, F.G.: Barbiturate Blood Levels Found AT Necropsy In Proven Cases Of Acute Barbiturate Poisoning.
J.clin.Path. 23 (1970), 435-438

13. GRÖTSCHEL, D., GERSTEIN, A.R., ROSENBAUM, J.M.: Skin Lesions As A Diagnostic Aid In Barbiturate Poisoning.
New.Engl.J. Med. 283 (1970) 409-410

14. HADDEN, SMITH, S. LAWRENCE, P., GIARDINA, E.: Acute Barbiturate Intoxication.
J.Amer.med.Ass. 209 (1969) 893-900

15. HANGEN, F.: Ein Fall von Persedonvergiftung.
Dtsch.med.Wschr. 76 (1951) 120

16. HOHMANN, G.: Erfolgreiche Behandlung einer schweren Schlafmittelvergiftung durch Kombination analeptischer und Hypoxie vermeidender Therapie. Dtsch.med.J. 6 (1955) 115-117

17. IBE, K., NEUHAUS, S., REMTER, H.: Die akute Doridenvergiftung. Der Internist 2 (1961) 247-260

18. IPPEN, H.: Index Pharmacorum, Synonyma Struktur und Wirkung der org. chem. Arzneimittel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968) 1. Auflage

19. KLEINE-NATROP, H.E.: Bullös-haemorrhagische Nekrosen der Haut nach Pyrithyldion-Vergiftung. Arch.Toxikol. 17 (1959), 325-330

20. KNAPP, J., WAGNER, H.J.: Zur Toxikologie des -phenyl--äthylglutarimid (Doriden). Arch.Toxikol. 16 (1957), 357-364

21. LUDEWIG, R., LOHS, K.H.: Akute Vergiftungen. Verlag Fischer, Stutgart (1968).

22. MAHER, J.F.: Determinants Of Serum Half-Live Of Glutethimide In Intoxicated Patients. J.Pharmocol.exp. Ther. 174 (1970), 450/455

23. MARESCH, W.: Selbstmorde durch rektale Applikation von Schlafmitteln. Arch.Kriminol. 134 (1964), 172-174

24. MARTIN, G.: Zur Wirkungsweise des Persedons. Ther.d. Gegenw. 94 (1955), 1112-1115

25. MARTIN, W.: Tiefe Hypothermie bei Barbituratintoxikationen. Med.Klin. 65 (1970), 24-29

26. MATTHEW, H., LAWSON, A.A.H.: Acute Barbiturate Poisoning- A Review Of Two Years Experience. Quart.J. Med. N.S. 35 (1966) 539-552

27. MERCK INDEX: An Encyclopedia Of Chemicals And Drugs. 8. Auflage 1968

28. OCHS, D., GARTMANN, J.Ch.: Schlafmittelvergiftung und Hypothermie. Schweiz.med.Wschr. 95 (1965), 421-425

29. PELLEGRINO, E.D.: Clinical Toxity Of Methyprylon, Case Report And Review Of Twenty Three Cases. J. med.Soc. N.J. 54 (1957), 515-815

30. PELLMONT, B., STUDER, A., JÜRGENS, R.: "Noludar" ein neues Schlafmittel. Schweiz.med.Wschr. 85 (1955), 350-354

31. PETERS, U.H.: Chronische Methyprylon-Intoxikation und ihre Psychopathologie. Arch.Psychiat.Nervenkr. 204 (1963), 342-348

32. PRIBILLA, O.: Studien zur Toxikologie der Schlafmittel aus der Tetra-hydro-pyridin und Piperidinreihe (Persedon und Noludar) Arch.Toxikol. 18 (1959),1-86

33. PULCH, H.: Kurze Mitteilung über einen Fall von Persedonvergiftung. Dtsch.med.J. 5 (1954), 680/681

34. RAEBURN, J.A., CAMERON, J.C., MATTHEW, H.: Severe Barbiturate Poisoning Contrasts In Menagements. Clin.Toxikol. 2 (1969), 133-142

35. REED, C.E., DRIGGS, M.F., FOOTE, D.: Acute Barbiturate Intoxication A Study Of 300 Cases Based On Physiologic System Of Classification Of The Severity Of The Intoxication. Ann.intern.Med. 37 (1952), 290/305

36. REIDT, W.K.: Fatal Poisoning With Methyprylon, A Nonbarbiturate Sedative. New Engl.J. Med. 255 (1956), 231-232

37. REISSLAND, G.: Barbituratvergiftungen unter dem Bild eines hepatorenalen Syndroms. Med.Klin. 54 (1959), 268-269

38. REUTTER, F.: Zur akuten Schlafmittelvergiftung. Internist 2 (1961), 240-247

39. RIDDIHAN, F. D., CRAIG, M. P.: Barbiturate Mortility As An Index Of Barbiturate Use, Canada 1950-1963. Canad.Med.Ass., J 93 (1965), 1336-1339

40. ROSE-MARCHAND: Recovery Following Overdose Of Pyrithyldione (Persedon) J.Amer.med. Ass. 140 (1949), 1213-1217

41. ROWELL, N. P.: Treatment Of Glutethimide Poisoning. Lancet (1957), 407-409

42. STAHL, E.: Dünnschicht-Chromatographie zur Kennzeichnung von Arzneibuchdrogen. Dtsch. Apotheker Zeitung 34 (1968), 1227-1231

43. STAHL, E.: Dünnschicht-Chromatographie. Ein Laboratoriumshandbuch. Springer Verlag 1967

44. SUNSHINE, J.: Handbook Of Analytical Toxicology The Chemical Rubber (1969)

45. UTERMARK, W., SCHICKE, W.: Schmelzpunkttabellen org. Verbindungen. Wieweg Braunschweig 2. Auflage, (1963)

46. VARGA, P.: Evipan-Vergiftung. Samnlg. Vergiftungsfälle 9 (1938), 55-56

47. WRIGHT, N., ROSCOE, P.: Acute Glutethimide Poisoning. J.Amer.med.Ass. 214 (1970), 1704-1706

Herrn Professor Dr.med. H.J. Wagner danke ich für die freundliche Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und die mir gewährleistete Hilfe und Unterstützung.

Für wertvolle Hinweise danke ich Herrn Dr.W. Schild aus dem Institut für Pharmakognosie (Direktor Professor E. Stahl), Saarbrücken, sowie Herrn Dr. M. Möller aus dem Institut für Rechtsmedizin (Direktor Professor H.J. Wagner), Homburg/Saar.

LEBENSLAUF

Am 13.8.1943 wurde ich, Gunter Karschuck, als 5. Kind des Regierungsdirektors Erich Karschuck in Prag geboren.

Seit Kriegsende lebt meine Familie in Wiesbaden. Dort wurde ich 1950 in die Volksschule eingeschult.

Ab 1954 besuchte ich die höhere Schule und bestand im Februar 1964 die Reifeprüfung.

Ab Sommersemester 1964 studierte ich an der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz Medizin. Im Sommer 1965 legte ich dort das Vorphysikum ab und bestand im Frühjahr 1967 ebenfalls in Mainz das Physikum.

Nachdem ich das Wintersemester 1967/68 in Innsbruck studiert hatte, setzte ich mein Medizinstudium ab Sommersemester 1968 an der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg fort. Im Sommer 1970 bestand ich dort das medizinische Staatsexamen. Seit dem 1.9.1970 bin ich als Medizinalassistent und seit Oktober 1971 als Assistenzarzt im Josef-Hospital in Bochum tätig.